



**PCT** WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<b>(51) Internationale Patentklassifikation <sup>5</sup> :</b> A61K 9/20, 9/24, 9/28 A61K 9/32, 9/54, 31/44	<b>A1</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:</b> WO 92/22284 <b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 23. Dezember 1992 (23.12.92)		
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"><tr><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/01341 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 13. Juni 1992 (13.06.92)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 1788/91-0                      17. Juni 1991 (17.06.91)                      CH  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-7750 Konstanz 16 (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Straße 46, D-7750 Konstanz (DE).</td><td style="width: 50%; vertical-align: top; padding: 5px;"><b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i></td></tr></table>			<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/01341 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 13. Juni 1992 (13.06.92)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 1788/91-0                      17. Juni 1991 (17.06.91)                      CH  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-7750 Konstanz 16 (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Straße 46, D-7750 Konstanz (DE).	<b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP92/01341 <b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 13. Juni 1992 (13.06.92)  <b>(30) Prioritätsdaten:</b> 1788/91-0                      17. Juni 1991 (17.06.91)                      CH  <b>(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US):</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH [DE/DE]; Byk-Gulden-Str. 2, Postach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(72) Erfinder; und</b> <b>(75) Erfinder/Anmelder (nur für US) :</b> DIETRICH, Rango [DE/DE]; Im Tiergarten 16, D-7750 Konstanz 16 (DE). NEY, Hartmut [DE/DE]; Peter-Thumb-Straße 46, D-7750 Konstanz (DE).	<b>(74) Gemeinsamer Vertreter:</b> BYK GULDEN LOMBERG CHEMISCHE FABRIK GMBH; Byk-Gulden-Str. 2, Postfach 10 03 10, D-7750 Konstanz (DE).  <b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AT (europäisches Patent), AU, BE (europäisches Patent), BG, CA, CH (europäisches Patent), CS, DE (europäisches Patent), DK (europäisches Patent), ES (europäisches Patent), FI, FR (europäisches Patent), GB (europäisches Patent), GR (europäisches Patent), HU, IT (europäisches Patent), JP, KR, LU (europäisches Patent), MC (europäisches Patent), NL (europäisches Patent), NO, PL, RO, RU, SE (europäisches Patent), US.  <b>Veröffentlicht</b> <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>			
<b>(54) Title:</b> ORAL-ADMINISTRATION FORMS OF A MEDICAMENT CONTAINING PANTOPRAZOL  <b>(54) Bezeichnung:</b> PANTOPRAZOL ENTHALTENDE ORALE DARREICHUNGSFORMEN  <b>(57) Abstract</b>  The invention concerns oral-administration forms for pantoprazol, consisting of a core, an intermediate layer and a gastric juice resistant outer layer.  <b>(57) Zusammenfassung</b>  Die Erfindung betrifft orale Darreichungsformen für Pantoprazol, die aus einem Kern, einer Zwischenschicht und einer magensaftresistenten äußeren Schicht bestehen.				

# **LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	FI	Finnland	MN	Mongolei
AU	Australien	FR	Frankreich	MR	Mauritanien
BB	Barbados	GA	Gabon	MW	Malawi
BE	Belgien	GB	Vereinigtes Königreich	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GN	Guinea	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	GR	Griechenland	PL	Polen
BJ	Benin	HU	Ungarn	RO	Rumänien
BR	Brasilien	IE	Irland	RU	Russische Föderation
CA	Kanada	IT	Italien	SD	Sudan
CF	Zentrale Afrikanische Republik	JP	Japan	SE	Schweden
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	TD	Tschad
CM	Kamerun	LK	Sri Lanka	TG	Togo
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	US	Vereinigte Staaten von Amerika
DE*	Deutschland	MC	Monaco		
DK	Dänemark	MG	Madagaskar		
ES	Spanien	ML	Mali		

## PANTOPRAZOL ENTHALTENDE ORALE DARREICHUNGSFORMEN

Stand der Technik

In der europäischen Patentanmeldung EP-A-244 380 werden orale Darreichungsformen für säurelabile Wirkstoffe aus der Klasse der  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer mit Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol-Struktur beschrieben, die einen Kern, eine Zwischenschicht und eine magensaftresistente äußere Schicht aufweisen. In der europäischen Patentanmeldung EP-A-247 983 werden die in der EP-A-244 380 offenbarten Formulierungen im Zusammenhang mit dem  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer Omeprazol beschrieben und beansprucht.

Bei den in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 beanspruchten Darreichungsformen wird für die säurelabilen Wirkstoffe eine Stabilisierung insbesondere durch den Zusatz von Basen zum Kern und somit eine Erhöhung des pH-Wertes erreicht; für die Erzielung einer ausreichenden Lagerstabilität müssen jedoch sowohl bei der Herstellung als auch bei der Lagerung bestimmte Bedingungen eingehalten werden, die mit einer optimalen galenischen Formulierung und einer problemlosen Vorratshaltung nur schlecht in Einklang zu bringen sind. So heißt es in der EP-A-247 983 sinngemäß: "Für die Langzeitstabilität bei der Lagerung ist es wesentlich, daß der Wassergehalt der den Wirkstoff Omeprazol enthaltenden Darreichungsform (magensaftresistent überzogene Tabletten, Kapseln und Pellets) niedrig gehalten wird und bevorzugt nicht mehr als 1,5 Gew.-% beträgt. Demzufolge sind Endverpackungen mit in Hartgelatinekapselform abgefüllten, magensaftresistent überzogenen Pellets bevorzugt mit Trocknungsmitteln zu versehen, die den Wassergehalt der Gelatinehüllen so weit senken, daß der Wassergehalt in den Pellets 1,5 Gew.-% nicht überschreitet".

Der bei der Herstellung von Pelletkernen aus Stabilitätsgründen niedrig zu haltende Wassergehalt bewirkt nun, daß die für die Pelletkernherstellung zu extrudierende Masse nicht ausreichend plastisch ist, um das Extrudat anschließend zu sphärischen Partikeln runden zu können. Es entstehen vielmehr zylindrische Körper, die bei den anschließenden Coating-Schritten an den Enden weniger dicke Lackschichten erhalten und somit an diesen Stellen nicht die geforderte Magensaftresistenz aufweisen und überdies den Kern nicht sicher von der magensaftresistenten Schicht durch ein Sub-coating schützen, was für die Stabilität wesentlich ist.

Die aufgezeigten Stabilitätsprobleme treten auch auf, wenn man versucht, den  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer Pantoprazol (prop. INN für die Verbindung 5-(Difluormethoxy)-2-[(3,4-dimethoxy-2-pyridyl)methylsulfinyl]-1H-benzimidazol) so zu formulieren, wie dies in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 beschrieben ist.

### Beschreibung der Erfindung

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß beim Verzicht auf bestimmte, als Tablettenhilfsstoffe häufig verwendete Füllstoffe und Bindemittel, wie sie für die Herstellung der Pellet- bzw. Tablettenkerne in den europäischen Patentanmeldungen EP-A-244 380 und EP-A-247 983 angegeben sind, die geschilderten Stabilitätsprobleme nicht auftreten. Diese Füllstoffe bzw. Bindemittel sind insbesondere Lactose, mikrokristalline Zellulose und Hydroxypropylzellulose.

Gegenstand der Erfindung ist somit ein den Wirkstoff Pantoprazol enthaltendes, oral zu applizierendes, magensaftresistentes Arzneimittel in Pellet- oder Tablettenform, das aus einem basisch reagierenden Pellet- oder Tablettenkern, einer oder mehreren inerten, wasserlöslichen Zwischenschicht(en) und einer magensaftresistenten äußeren Schicht besteht, und das dadurch gekennzeichnet ist, daß der Kern neben Pantoprazol bzw. neben einem Pantoprazol-Salz als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und gewünschtenfalls zusätzlich als inerten Füllstoff Mannit enthält.

Für eine basische Reaktion des Pellet- oder Tablettenkernes wird diesem - sofern die gewünschte Erhöhung des pH-Wertes nicht bereits durch Verwendung des Wirkstoff-Salzes erzielt wird - eine anorganische Base beigemischt. Hier seien beispielsweise die pharmakologisch verträglichen Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren sowie die pharmakologisch verträglichen Hydroxide und Oxide von Erdalkali- und Erdmetallen genannt. Als beispielhaft hervorzuhebende Base sei Natriumcarbonat genannt.

Neben Füllstoff und Bindemittel kommen bei der Tablettenkernherstellung noch weitere Hilfsstoffe, insbesondere Gleit- und Trennmittel sowie Tabletten-Sprengmittel zum Einsatz.

Als Gleit- und Trennmittel seien beispielsweise Calciumsalze höherer Fettsäuren, wie z.B. Calciumstearat genannt.

Als Tabletten-Sprengmittel kommen insbesondere chemisch indifferente Mittel infrage. Als bevorzugtes Tabletten-Sprengmittel sei (quer)vernetztes Polyvinylpyrrolidon (z.B. Crospovidone) genannt.

Bezüglich der auf den Pellet- bzw. Tablettenkern aufzubringenden wasserlöslichen Zwischenschicht(en) wird auf solche wasserlöslichen Schichten verwiesen, wie sie üblicherweise vor der Aufbringung magensaftresistenter Schichten verwendet werden, oder wie sie z.B. in der DE-OS 39 01 151 beschrieben sind. Als für die Zwischenschicht verwendbare Filmpolymere seien beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon genannt, denen gewünschtenfalls noch Weichmacher (wie etwa Propylenglykol) und/oder weitere Zusatz- und Hilfsstoffe (z.B. Puffer, Basen oder Pigmente) beigelegt werden können.

Welche magensaftresistenten äußeren Schichten verwendet werden können, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens bekannt. Vorteilhafterweise werden (zur Vermeidung organischer Lösungsmittel und da der erfindungsgemäße Kern nicht die aus dem Stand der Technik bekannte Wasserempfindlichkeit aufweist) wäßrige Dispersionen geeigneter magensaftresistenter Polymere, wie beispielsweise ein Methacrylsäure/Methacrylsäuremethylester-Copolymerisat, gewünschtenfalls unter Zusatz eines Weichmachers (z.B. Triethylacetat) verwendet.

Der Wirkstoff Pantoprazol ist bekannt aus dem europäischen Patent 166 287. Als Salze des Pantoprazols seien die im europäischen Patent 166 287 genannten Salze beispielhaft erwähnt. Ein bevorzugtes Salz ist das Natriumsalz.

Die Verwendung von Mannit als alleinigem Füllstoff für Tabletten erfordert ein geeignetes Bindemittel, das dem Kern eine ausreichende Härte verleihen muß. Bei dem für die Kern-Herstellung als Bindemittel verwendeten Polyvinylpyrrolidon handelt es sich insbesondere um ein Produkt mit höherem Molekulargewicht (ca. 300.000 bis 400.000). Als bevorzugtes Polyvinylpyrrolidon sei PVP 90 (Molekulargewicht ca. 360.000) genannt.

Die erfindungsgemäße orale Darreichungsform zeichnet sich gegenüber den aus dem Stand der Technik bekannten Darreichungsformen für andere  $H^+/K^+$ -ATPase-Hemmer mit Pyridylmethylsulfinyl-1H-benzimidazol-Struktur insbesondere dadurch aus, daß ein über 1,5 Gew.-% hinausgehender Wassergehalt im Tablettenkern nicht zu einer Verfärbung (Zersetzung) des Wirkstoffes führt. So werden auch bei einer höheren Restfeuchte im Granulat (von z.B. 5 bis 8 Gew.-%) stabile Tabletten erhalten.

Pellets können durch Auftragen einer Vorisolierung auf Saccharose-Starterpellets und anschließendes Auftragen einer 30 %igen isopropanolischen Wirkstofflösung mit Hydroxymethylpropylcellulose als Binder erhalten werden.

Der Auftrag der Isolierschicht kann analog zu den Tabletten auch unter Verwendung entsprechender Fertigdispersionen (z.B. Opadry) erfolgen. Der magensaftresistente Überzug erfolgt analog zu der Vorgehensweise bei Tabletten.

Weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Verfahren zur Herstellung der erfindungsgemäßen Arzneimittel in Pellet- oder Tablettenform, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man den erfindungsgemäßen Kern herstellt, mit einer oder mehreren inerten wasserlöslichen Zwischenschichten umgibt und eine magensaftresistente äußere Schicht aufträgt.

Die folgenden Formulierungsbeispiele erläutern die Erfindung näher, ohne sie einzuschränken.

Beispiele

## 1. Tabletten

## I. Tablettenkern

a)	Pantoprazol-Na-Sesquihydrat	45,1 mg
b)	Natriumcarbonat	10,0 mg
c)	Mannit	42,7 mg
d)	Crospovidone	50,0 mg
e)	PVP 90 (Povidone)	4,0 mg
f)	Calciumstearat	<u>3,2 mg</u>
		155,0 mg

a) wird mit einem Teil von b), c) und d) vermischt. Der Rest von b) und c) wird in die klare wässrige Lösung von e) gegeben und mit b) auf einen pH-Wert > 10 eingestellt. Mit dieser Lösung wird in der Wirbelschicht granuliert. Dem getrockneten Granulat wird der Rest von d) sowie f) zugesetzt und das Granulat auf einer geeigneten Tablettenmaschine verpreßt.

## II. Vorisolierung (Zwischenschicht)

g)	HPMC 2910, 3cps	15,83 mg
h)	PVP 25	0,32 mg
i)	Titandioxid	0,28 mg
j)	LB Eisenoxid-gelb 100 E 172	0,025 mg
k)	Propylenglykol	<u>3,54 mg</u>
		20,00 mg

Gesamtgewicht pro vorisoliertem Kern 175,00 mg

g) wird in Wasser gelöst und h) zugegeben und ebenfalls gelöst (A). i) und j) werden mit einem geeigneten Rührer in Wasser suspendiert (B). A und B werden vereinigt. Nach Zugabe von k) wird die Suspension unmittelbar vor der weiteren Verarbeitung gesiebt, bei der die unter I. erhaltenen Tablettenkerne in einem geeigneten Gerät mit der Suspension in ausreichender Schichtdicke überzogen werden.

## III. Magensaftresistenter Überzug

l) Eudragit <sup>™</sup> L 30 D	13,64 mg
m) Triethylcitrat	<u>1,36 mg</u>
	15,00 mg

Gesamtgewicht pro magensaftresistenter  
Filmtablette 190,00 mg

l) wird mit Wasser verdünnt und m) zugesetzt. Die Dispersion wird vor der Verarbeitung gesiebt.

Auf die unter II. erhaltenen vorisolierten Kerne wird III. in geeigneten Apparaturen aufgesprüht.

## 2. Pellets

## I. Starterpellets

a) Saccharose Pellets (0,7-0,85 mm)	950,0 g
b) Hydroxypropylmethylcellulose	50,0 g

a) wird mit der wäßrigen Lösung von b) in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) besprüht.

## II. Aktivpellets

c) Pantoprazol-Na-Sesquihydrat	403,0 g
d) Hydroxypropylmethylcellulose	40,3 g

c) und d) werden nacheinander in 30 % Isopropanol gelöst und auf 900 g der unter I. erhaltenen Starterpellets in der Wirbelschicht (Wurster-Verfahren) aufgesprüht.



### III. Vorisolierung (Zwischenschicht)

Der Überzug erfolgt analog zu der bei den Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

### IV. Magensaftresistenter Überzug

Der Überzug erfolgt analog zu der bei den Tabletten beschriebenen Vorgehensweise im Kessel oder in der Wirbelschicht.

Anschließend werden die Pellets in Kapseln geeigneter Größe (z.B. 1) abgefüllt.

Patentansprüche

1. Oral zu applizierendes, mangensaftresistentes Arzneimittel in Pellet- oder Tablettenform, bei dem die Pellets bzw. Tabletten aus

- einem Kern, in dem der Wirkstoff oder dessen physiologisch verträgliches Salz im Gemisch mit einem oder mehreren Bindemitteln, Füllstoffen und gewünschtenfalls anderen Tablettenhilfsstoffen und gewünschtenfalls einer oder mehreren basisch reagierenden physiologisch verträglichen anorganischen Verbindungen vorliegt,
- einer oder mehreren diesen Kern umgebenden inerten, wasserlöslichen Zwischenschichten und
- einer mangensaftresistenten äußeren Schicht bestehen,

dadurch gekennzeichnet, daß im Kern als Wirkstoff Pantoprazol, als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und gewünschtenfalls als Füllstoff Mannit verwendet wird.

2. Arzneimittel nach Anspruch 1 in Tablettenform, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose und als Füllstoff Mannit verwendet wird.

3. Arzneimittel nach Anspruch 1 in Pelletform, dadurch gekennzeichnet, daß als Bindemittel Polyvinylpyrrolidon und/oder Hydroxypropylmethylcellulose verwendet wird.

4. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als physiologisch verträgliches Wirkstoffsalz Pantoprazol-Natrium verwendet wird.

5. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als basisch reagierende, physiologisch verträgliche anorganische Verbindungen pharmakologisch verträgliche Alkali-, Erdalkali- oder Erdmetallsalze schwacher Säuren oder pharmakologisch verträgliche Hydroxide oder Oxide von Erdalkali- oder Erdmetallen verwendet werden.

6. Arzneimittel nach Anspruch 1 oder 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß als basisch reagierende, physiologisch verträgliche anorganische Verbindung Natriumcarbonat verwendet wird.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/EP92/01341

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.: <sup>5</sup> A61K9/20 A61K9/24 A61K9/28 A61K/32 A61K9/54 A61K31/44

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.: <sup>5</sup> A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0342522 (EISAI) 23 November 1989, see claims -----	1-6
A	EP,A,0247983 (AG HASSLE) 02 December 1987 see claims (cited in the application) -----	1-6
A	EP,A,0244380 (AG HASSLE) 04 November 1987 see claims (cited in the application) -----	1-6

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

## \* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 August 1992 (11.08.92)

Date of mailing of the international search report

04 Septembre 1992 (04.09.92)

Name and mailing address of the ISA/

EUROPEAN PATENT OFFICE

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

# ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

EP 9201341  
SA 60325

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on 01/09/92  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A- 0342522	23-11-89	JP-A- 1290628	22-11-89
		DE-U- 6890056	30-01-92
		US-A- 5035899	30-07-91
EP-A- 0247983	02-12-87	GB-A- 2189698	04-11-87
		AU-B- 601974	27-09-90
		AU-A- 7191287	05-11-87
		CA-A- 1292693	03-12-91
		EP-A- 0496437	29-07-92
		JP-A- 62258320	10-11-87
		US-A- 4786505	22-11-88
EP-A- 0244380	04-11-87	GB-A- 2189699	04-11-87
		AU-B- 603568	22-11-90
		AU-A- 7192287	05-11-87
		JP-A- 62258316	10-11-87
		SU-A- 1709894	30-01-92
		US-A- 4853230	01-08-89



**ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT  
ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.**

EP 9201341  
SA 60325

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenbericht angeführten Patentdokumente angegeben.  
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am 01/09/92  
Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A- 0342522	23-11-89	JP-A- 1290628	22-11-89
		DE-U- 6890056	30-01-92
		US-A- 5035899	30-07-91
EP-A- 0247983	02-12-87	GB-A- 2189698	04-11-87
		AU-B- 601974	27-09-90
		AU-A- 7191287	05-11-87
		CA-A- 1292693	03-12-91
		EP-A- 0496437	29-07-92
		JP-A- 62258320	10-11-87
		US-A- 4786505	22-11-88
EP-A- 0244380	04-11-87	GB-A- 2189699	04-11-87
		AU-B- 603568	22-11-90
		AU-A- 7192287	05-11-87
		JP-A- 62258316	10-11-87
		SU-A- 1709894	30-01-92
		US-A- 4853230	01-08-89

EPO FORM P0473

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtsblatt des Europäischen Patentamts, Nr.12/82